
Arquivo de edições: **Setembro de 2024 - Ano 25 - Número 290**

Divulgação Científica

1. A avaliação da dor em crianças e jovens com distúrbios do neurodesenvolvimento

No Canadá, uma universidade publicou em 2023 uma revisão sistemática para identificar avaliações autorreferidas e/ou observacionais sobre a dor e medidas de funcionalidade relacionadas com a dor aguda ou crônica em jovens com deficiências do desenvolvimento cerebral. Os resultados do estudo evidenciaram maior quantidade de avaliações observacionais e com foco na intensidade ou severidade algica, com poucas abordagens dos impactos da dor na funcionalidade de forma holística.

O estudo foi feito em 2 etapas: a primeira teve foco em quais eram as avaliações da dor autorreferidas e observacionais na população de 3 a 24 anos com deficiências do neurodesenvolvimento, encontrando 707 artigos. Já na segunda fase apenas estudos quantitativos foram considerados, composta no total por 135 registros, concentrando-se em aspectos da funcionalidade relacionados com a intensidade algica.

Observou-se que a maioria das avaliações eram registradas por meio de observadores e com enfoque maior na severidade da dor do que nos seus impactos em aspectos do cotidiano (como sono e participação em atividades significativas). Verifica-se, portanto, a necessidade de abordagens que visem a integralidade e comunicação efetiva do jovem que está sendo avaliado. Em suma, o estudo é de relevância para a área da saúde, por compreender a necessidade de melhorias nas avaliações de dor dos jovens com deficiências de desenvolvimento cerebral.

Referência: Noyek S, Jessa JS, Faulkner V, et al. A systematic review of self and observer assessment of pain and related functioning in youth with brain-based developmental disabilities. *Pain.* 2024;165(3):523-536.

Doi:10.1097/j.pain.0000000000003066

Escrito por Júlia Paiva Fideles e Maria Clara Alexandroni Cordova de Sousa.

2. O impacto econômico, social e físico da neuropatia de fibras finas

Um estudo descritivo inédito revelou que a neuropatia de fibras finas gera custos substanciais para os sistemas de saúde e para a sociedade na Holanda, totalizando quase 30 milhões de euros. A pesquisa, conduzida entre 2017 e 2020, analisou dados de 156 pacientes confirmados com condição, focando nos custos de saúde, dos pacientes e suas famílias, e na produtividade. Além disso, as despesas médias anuais foram calculadas e relacionadas a fatores como idade, impacto da dor,

ansiedade, depressão e qualidade de vida. Realizado no Maastricht University Medical Center, o artigo utilizou questionários para medir o impacto desses fatores a fim de destacar a necessidade de estratégias eficazes para reduzir gastos e proporcionar melhora na condição de saúde destes pacientes.

Neste trabalho científico, dos 156 participantes, a maioria eram mulheres (66,6%), com idade média de 53 anos, e 61,5% não tinham causa definida para a neuropatia de fibras finas. A partir desse recorte, foram utilizados questionários de custos em euros, escalas de avaliação de dor, medidas de qualidade de vida, ansiedade e depressão. As análises, conduzidas com regressão linear, identificaram associações entre variáveis financeiras, demográficas e clínicas. Em suma, o estudo revelou que os gastos anuais são altos, especialmente para pacientes com maior nível de dor, com recursos direcionados a consultas médicas, medicamentos e fisioterapia. Entre os serviços unitários mais caros estão hospitalizações (€501,12) e consultas com neurologistas (€101,81). Os participantes preencheram questionários, relatando custos médicos e de produtividade, que foram projetados para um ano. O custo médio anual de saúde por paciente foi de €3.614, enquanto os custos sociais totalizaram €17.871.

Sendo assim, os gastos anuais totais de saúde e sociais dos pacientes com neuropatia de fibras finas na Holanda são estimados em quase 30 milhões de euros. Este achado revela um impacto significativo na economia e destaca a necessidade de estratégias para reduzir esses custos e melhorar o bem-estar da vida dos pacientes, da mesma forma que mais estudos sobre o assunto são de extrema importância. Entretanto, uma limitação do estudo é que ele incluiu apenas pacientes de cuidados terciários, possivelmente não representando a população geral com neuropatia de fibras finas.

Referência: Geerts M, Hoeijmakers JGJ, van Eijk-Hustings Y, et al. Cost of illness of patients with small fiber neuropathy in the Netherlands. *Pain*. 2024;165(1):153-163. doi:10.1097/j.pain.0000000000003008

Escrito por Aline Frota Brito e Ana Clara Gonçalves Madeiro.

3. Impacto do bullying escolar no desenvolvimento de sintomas de depressão e ansiedade

Crianças com dor crônica têm maior incidência de histórico de bullying passado em comparação com seus pares sem dor crônica, revela um estudo recente que investigou as interações entre bullying escolar, relações entre pares e dor crônica. Conduzido com 1.115 escolares, predominantemente meninas (57%) e com idade média de 11,67 anos, o estudo explorou como o bullying e a qualidade das relações interpessoais afetam variáveis como intensidade da dor, interferência da dor, sintomas depressivos e ansiedade.

Foram aplicadas escalas com uma abordagem quantitativa com análises estatísticas descritivas e correlacionais para avaliar bullying passado e atual, qualidade das relações interpessoais, intensidade da dor, interferência da dor, sintomas depressivos e ansiedade. Os resultados mostraram que crianças com dor crônica

têm maior probabilidade de relatar bullying no passado, mas não houve associações significativas entre bullying atual ou qualidade das relações interpessoais com a intensidade da dor ou ansiedade. No entanto, o histórico de bullying e a qualidade das relações foram relacionados à gravidade dos sintomas depressivos. Este estudo destaca a importância de considerar o impacto emocional do bullying e das relações sociais na saúde mental de crianças com dor crônica, sublinhando a necessidade de estratégias de intervenção sensíveis às experiências sociais desses jovens.

A prevalência significativa de bullying escolar entre crianças correlacionou-se com a qualidade de vida emocional e física, ressaltando a urgência de intervenções preventivas eficazes. Este estudo destaca a necessidade contínua de políticas escolares que promovam um ambiente seguro e acolhedor para todos os alunos. Limitações incluem a dependência de autorrelatos e a possível subnotificação de casos de bullying, sugerindo a necessidade de abordagens metodológicas mais robustas para investigações futuras.

Referência: Solé, E., Roman-Juan, J., Sánchez-Rodríguez, E., Castarlenas, E., Jensen, M. P., & Miró, J. (2024). School bullying and peer relationships in children with chronic pain. *Pain*, 165(5), 1169–1176. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003118>

Escrito por Maria Eduarda Gonçalves dos Santos.

4. Paciente como agente da pesquisa clínica

O envolvimento do paciente nos estudos clínicos é fundamental para a melhoria da aceitabilidade, viabilidade e qualidade do estudo, bem como a aplicabilidade dos resultados. Estudo estadunidense, realizado entre 2021 e 2023, revela a importância da atribuição do paciente na pesquisa, mediante análise de uma reunião de consenso realizada em 2021. O seu objetivo principal foi oferecer considerações para o envolvimento significativo e autêntico dos pacientes parceiros na investigação clínica da dor.

A parceria público-privada ACTION (Traduções, Inovações, Oportunidades e Redes de Ensaio Clínicos de Analgésicos, Anestésicos e Dependências) organizou uma reunião de consenso chamada IMMPACT (Iniciativa sobre Métodos, Medição e Avaliação da Dor em Ensaio Clínicos). Nessa reunião, pacientes parceiros, organizações de financiamento, revistas acadêmicas e indústria biofarmacêutica discutiram e desenvolveram recomendações para o envolvimento dos pacientes durante a pesquisa a fim de fornecer resultados mais significativos.

Pesquisas com o envolvimento do participante podem apresentar resultados mais significativos. Esse estudo impacta o modelo tradicional de pesquisa clínica e valoriza a participação ativa, intencional e autêntica dos pacientes. Uma das limitações apresentadas foi a falta de estrutura e treinamento para implementação. Referência: Haroutounian S, Holzer KJ, Kerns RD, et al. Patient engagement in designing, conducting, and disseminating clinical pain research: IMMPACT

recommended considerations. Pain. 2024;165(5):1013-1028.
doi:10.1097/j.pain.0000000000003121

Escrito por Emanuelle Lorraine Nolêto das Neves.

5. Dor crônica infantil - saúde mental dos pais

Um estudo de revisão sistemática com meta-análise realizado por Jaimie K. Beveridge em conjunto com outros pesquisadores revelou que problemas de saúde mental, especificamente ansiedade, depressão e sofrimento geral, eram comuns entre pais de crianças com dor primária crônica. A pior saúde mental dos pais também foi associada a maior intensidade das dores crônicas infantis, funcionamento infantil e psicológico.

A pesquisa identificou 32.848 registros de estudos. Em seguida foram usados diversos codificadores para que pudessem ser separados os estudos elegíveis, ou seja, aqueles que examinassem sintomas ou diagnósticos de transtornos ou sofrimento geral nos pais e a presença de dor crônica em crianças e funcionamento de crianças com doença crônica dor; que avaliassem a dor crônica primária em crianças de 2 a 18 anos; fossem publicados em inglês; e em periódicos revisados por pares.

A partir disso 278 documentos foram recuperados para revisão, passando por uma extração e verificação de qualidade, ficando com um total de 67 que preencheram os critérios de inclusão para a revisão sistemática e 49 que possuíam dados adequados para meta-análise.

Conclui-se que a má saúde mental dos pais pode ser um fator de risco para o aparecimento e manutenção da dor crônica pediátrica ou uma consequência de ter um filho com uma doença crônica. Como limitação do estudo, os autores mencionam viés e dúvidas quanto à qualidade dos estudos incluídos na amostra. Fazendo-se necessário mais pesquisas para compreender melhor o papel da saúde mental dos pais na dor crônica pediátrica.

Referência: Beveridge JK, Noel M, Soltani S, Neville A, Orr SL, Madigan S, Birnie KA. The association between parent mental health and pediatric chronic pain: a systematic review and meta-analysis. Pain. 2024 May 1;165(5):997-1012. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003125. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38112571.

Escrito por Isabela Ribeiro de Azevedo.

Ciência e Tecnologia

6. Uma análise de padrões e variações entre pacientes em terapia com uso de opioides a longo prazo

Descontinuações frequentes e reduções rápidas na dosagem ocorrem principalmente em pacientes com dosagens diárias acima de 50 Miligramas de Morfina Equivalente (MME). A prescrição apresenta uma grande diversidade e as

doses prescritas variam ao longo do tempo. Os achados do estudo indicam altas taxas de descontinuação e rápida redução gradual nesta população, particularmente entre aqueles prescritos diariamente. dosagens >50 MME e uma menor coesão nas trajetórias de dosagens individuais em doses ≥ 150 MME. Esta análise de agrupamento caracteriza padrões únicos jamais vistos, informando estudos futuros sobre padrões de prescrição de opioides com maior compreensão e destacando a necessidade de uma intervenção cautelosa e centrada no paciente ao ajustar a dosagem de opioides, considerando benefícios, riscos e devidas intervenções clínicas para melhorar a segurança e eficácia do tratamento. Ainda é necessário pesquisas adicionais com mais informações a partir de bancos de dados e padrões em indivíduos em uso da terapia.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é identificar e caracterizar padrões e variações na dosagem diária de opioides entre pacientes recém-iniciados em terapia de longo prazo. O estudo, escrito e preparado por funcionários do Governo Federal, analisou dados do banco de dados de 2018 a 2019, abrangendo 92% das prescrições de farmácias nos EUA. Foram calculados os Miligramas de Morfina Equivalente (MME) para determinar a dosagem diária total de opioides dos pacientes.

Os pacientes foram estratificados em quatro categorias (<50, 50-89, 90-149 e ≥ 150 MME) com base na dosagem média diária, largura média da silhueta e dados demográficos durante o período inicial para identificar padrões a partir do período de referência e de acompanhamento (270 dias).

Referência: Rikard, S. M., Nataraj, N., Zhang, K., Strahan, A. E., Mikosz, C. A., & Guy, G. P., Jr (2023). Longitudinal dose patterns among patients newly initiated on long-term opioid therapy in the United States, 2018 to 2019: an observational cohort study and time-series cluster analysis. *Pain*, 164(12), 2675–2683. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002994>

Escrito por Maria Eduarda Gonçalves dos Santos.

7. Impacto de efeitos específicos e placebo na dor lombar crônica - meta-análise

O estudo revela que melhorias significativas na dor lombar crônica são atribuíveis tanto a efeitos específicos quanto a placebos em intervenções conservadoras. Publicado no ano de 2022 por pesquisadores da Universidade do Sul da Dinamarca, a pesquisa apresenta resultados indicadores de que cerca da metade da melhoria total no tratamento de intervenções conservadoras, especialmente as passivas, para pacientes com dor lombar crônica não específica é devido a mudanças observadas sendo elas: sem tratamento, efeitos específicos ou placebos.

Para a realização da pesquisa foram coletados e analisados dados de diversos ensaios clínicos randomizados. Houve investigação de intervenções conservadoras para pacientes com dor lombar crônica inespecífica, incluindo tratamentos ativos, placebos e ausência de tratamento. Foram utilizadas técnicas estatísticas avançadas para combinar os resultados de diferentes estudos, avaliando tanto os

efeitos específicos dos tratamentos quanto os efeitos placebo. Isso permitiu aos pesquisadores quantificarem e comparar o impacto desses fatores nas melhorias clínicas observadas nos pacientes, oferecendo perspectivas importantes sobre a eficácia relativa das abordagens terapêuticas disponíveis para a dor lombar crônica. Esse achado destaca a complexidade na interpretação dos resultados de ensaios clínicos e ressalta a importância de considerar o contexto e os efeitos não específicos nos resultados terapêuticos. As limitações na qualidade das evidências sugerem que os verdadeiros efeitos podem ser substancialmente diferentes das estimativas encontradas neste estudo, indicando a necessidade de mais pesquisas robustas nesta área.

Referência: Pedersen, J. R., Strijkers, R., Gerger, H., Koes, B., & Chiarotto, A. (2024). Clinical improvements due to specific effects and placebo effects in conservative interventions and changes observed with no treatment in randomized controlled trials of patients with chronic nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 165(6), 1217–1232. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003151>

Escrito por Ana Carolina Teles Marçal.

8. Pacientes portadores de haplótipo do HLA estão mais sujeitos à dor neuropática, pós cirúrgica e crônica

Pesquisadores da Suécia apontam que pacientes com haplótipos de antígeno leucocitário humano (HLA) possuem maior risco de dor neuropática pós lesão nervosa traumática e cirurgia. Foi realizada a tipagem do HLA por meio de amostras de sangue e posteriormente utilizaram o sistema R Bridging ImmunoGenomic Data Analysis Workflow Gaps (BIGDAWG) para calcular frequências alélicas e estimar frequências de haplótipos usando um algoritmo de maximização de expectativa, com o objetivo de descobrir se há relevância genética HLA para o desfecho da dor crônica.

O estudo de coorte foi composto por 70 pacientes com dor neuropática crônica e 61 pacientes com neuropatia sem dor. Os pacientes selecionados haviam passado por reparo cirúrgico do nervo após lesão traumática na região da mão ou antebraço, com dor neuropática pós-operatória persistente com histórico de 6 meses a 7 anos. Foram realizadas avaliação clínica e exame sensorial neurológico (utilizando toque com escova de pelo de camelo, palitos afiados para dor e rolos quentes e frios) para classificar a dor como neuropática. Além disso os participantes descreveram pela escala visual analogue scale (VAS) o seu nível de dor, e responderam questionários adicionais sobre saúde como RAND-36, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), e função na extremidade superior (quick-dash).

Assim, após as análises realizadas, foi constatado que há um risco significativamente aumentado de desenvolver dor neuropática crônica entre portadores do haplótipo HLA A*02:01-B*15:01- C*03:04-DRB1*04:01-DQB1*03:02 e conseqüentemente, existe uma associação entre o HLA e o risco de desenvolver dor neuropática persistente após lesão nervosa traumática e cirurgia.

Referência: Miclescu A, Rönngren C, Bengtsson M, Gordh T, Hedin A. Increased risk of persistent neuropathic pain after traumatic nerve injury and surgery for carriers of a human leukocyte antigen haplotype. *Pain*. 2024 Jun 1;165(6):1404-1412. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003143. Epub 2023 Dec 22. PMID: 38147413; PMCID: PMC11090029.

Escrito por Ana Carolina Teles Marçal.

9. Hipersensibilidade mecânica e relação com o sexo em camundongos

Pesquisadores franceses da Universidade de Aix-Marselha no ano de 2023 descobriram que a perda de 1 cópia do gene *Gad1* que codifica GAD67 causa uma diminuição significativa no conteúdo de GABA nos neurônios GABAérgicos espinhais. Utilizaram uma linhagem de camundongos haplodeficientes GAD67 para determinar como a haplodeficiência de GAD67 influencia na hipersensibilidade mecânica induzida por lesão prolongada em modelos de dor pós-operatória, inflamatória e neuropática. O estudo também fornece novas evidências de uma diferença relacionada ao sexo em relação ao papel dos níveis espinhais de GABA na dor patológica em camundongos.

O presente estudo apresenta um delineamento metodológico robusto utilizando camundongos, com várias etapas experimentais, de tal forma que todos os processos realizados tiveram como base ética as diretrizes europeias de cuidado para com os animais, tendo sido aprovados pela comissão de ética, de acordo com a exigência francesa para a condução de pesquisas com animais. Nesse estudo, havia camundongos selvagens (grupo controle) e camundongos haplodeficientes GAD67 (grupo intervenção). Dentre os principais testes experimentais, destacam-se: 1) Teste de formalina, onde a solução de formalina foi utilizada para verificar o comportamento de expressão dolorosa, como morder e estremecer, de forma a ser verificada em um intervalo de 60 minutos, 2) Lesão por constrição crônica do nervo ciático, na pata direita sob anestesia com cetamina e 3) Testes comportamentais em campo aberto durante o período de 1 hora, verificando como os animais se portavam, a distância que conseguiam percorrer, bem como o intervalo de tempo utilizado.

Em conclusão, o estudo demonstra que a redução dos níveis espinhais de GABA predis põe os camundongos a desenvolver dor induzida por lesão de longa duração. Este efeito deletério é mais pronunciado nas fêmeas, destacando a propensão deste sexo ao desenvolvimento de dores crônicas, em associação a alteração genética evidenciada na amostra haplodeficiente utilizada no estudo.

Referência: Charron A, Pepino L, Malapert P, et al. Sex-related exacerbation of injury-induced mechanical hypersensitivity in GAD67 haplodeficient mice. *Pain*. 2024;165(1):192-201. doi:10.1097/j.pain.0000000000003012

Escrito por Ana Luiza Martins Costa dos Santos e Roberto Junior Rodrigues de Jesus.

10. Como proceder diante da dor crônica pediátrica?

Um estudo realizado pelo Instituto de Pesquisa Infantil de Seattle, Estados Unidos, buscou propor medidas para a dor crônica pediátrica para que possam ser implementadas em ensaios clínicos posteriormente. Por meio de um método multifásico baseado no trabalho de grupo Ped-IMPACT, que atualizou o conjunto de resultados básicos para essa categoria de dor crônica e a dividiu em sete domínios, essa pesquisa sintetizou evidências e selecionou parâmetros que podem ser aplicados para cada um desses domínios. Sendo assim, tal pesquisa tem por objetivo trazer tratamentos eficazes para crianças e adolescentes com dor crônica; além de promover a melhora da avaliação desse tipo de dor e por conseguinte aprimorar as intervenções clínicas.

A condução do estudo se deu em três fases: um estudo Delphi de especialistas para identificar medidas candidatas, uma fase de revisão para reunir evidências das propriedades de medição das medidas candidatas e por último, uma conferência de consenso entre os diretores do Core-OPPP. Cada um dos sete domínios, sendo três deles obrigatórios (gravidade da dor, interferência da dor na vida diária e eventos adversos) e quatro domínios opcionais (bem-estar geral, funcionamento emocional, funcionamento físico e qualidade do sono) passaram por essas três fases propostas na metodologia deste estudo.

Logo, observa-se a importância desse estudo na promoção de futuros ensaios clínicos a respeito da dor crônica pediátrica, a fim de se obter tratamentos cada vez mais efetivos.

Referência: Palermo, T. M., Li, R., Birnie, K. A., Crombez, G., Eccleston, C., Kashikar-Zuck, S., Stone, A. L., & Walco, G. A. (2024). Updated recommendations on measures for clinical trials in pediatric chronic pain: a multiphase approach from the Core Outcomes in Pediatric Persistent Pain (Core-OPPP) Workgroup. *Pain*, 165(5), 1086–1100. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003105>

Escrito por Gabriela Oliveira Gonçalves.